

NETy, GISTy a lymfomy trávicího traktu.

Leoš Křen, Ústav patologie FN Brno

Kvíz: kde je tato silnice?



NETy

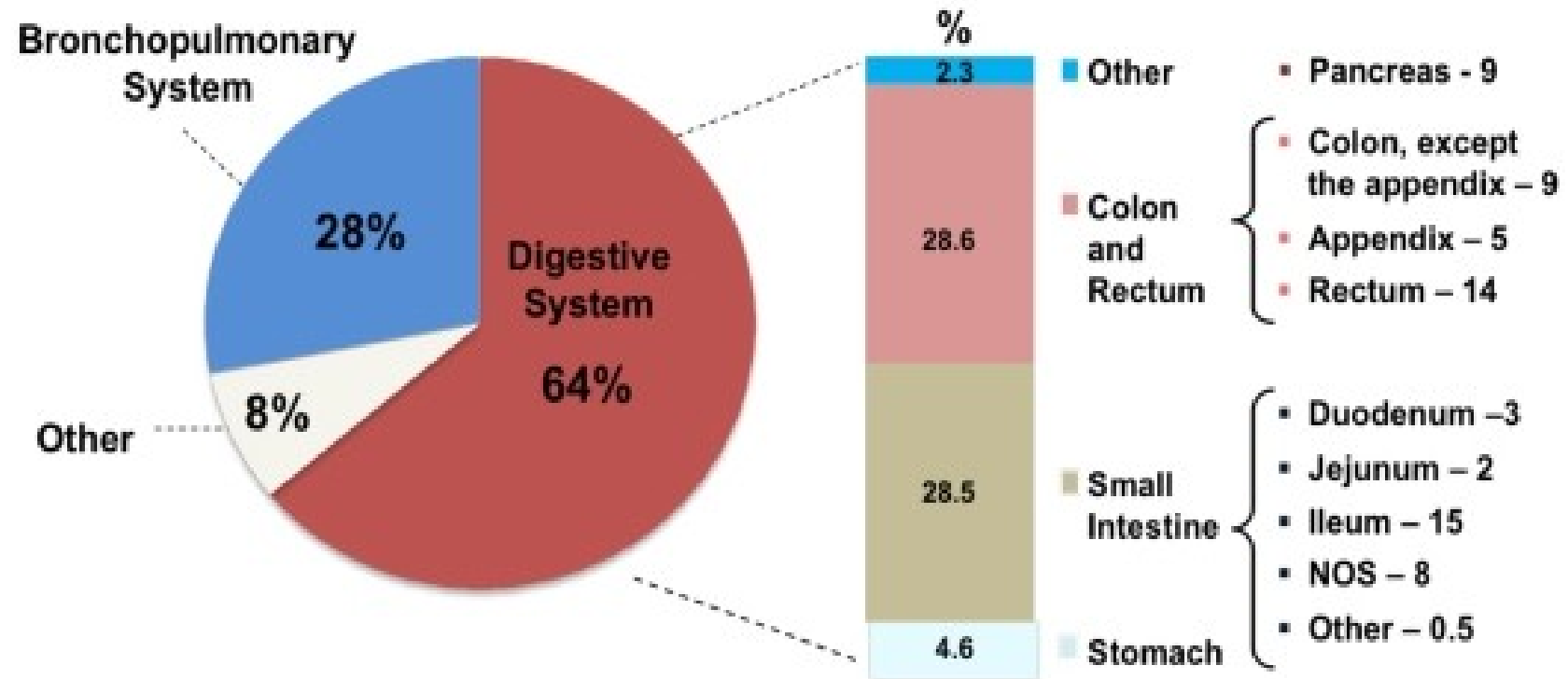
- Neuroendokrinní („karcinoidní“) tumory (NETy) jsou jsou tumory neuroendokrinního původu které mají původ v trávicím a dýchacím traktu.^{1,2}
- NETy byly poprvé popsány Siegfriedem Oberndorferem.
- Doba od objevení se prvních příznaků do stanovení správné diagnózy trvá v průměru 5 až 7 let², s tím že 60% až 80% pacientů je diagnostikováno v pokročilém stadiu choroby včetně metastáz.^{2,3}

- ¹Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev.* 2011;30 Suppl 1:3-7.
- ²Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72
- ³Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, Kidd M, Modlin IM. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396:273-298.

Distribuce NETů

Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97:934-959.

Caldarella A, Crocetti E, Paci E. Distribution, incidence, and prognosis in neuroendocrine tumors: a population based study from a cancer registry. *Pathol Oncol Res*. 2011; published online Apr 9. DOI: 10.1007/s12253-011-9382-y.



NOS, not otherwise specified.



Pancreatic NETs

- Gastrinoma
- Insulinoma
- Glucagonoma
- VIPoma
- Somatostatinoma
- Pancreatic polypeptidoma

Like other NETs, pancreatic NETs can also be nonfunctional tumors.

Other NETs*

- Lungs
- Thymus
- Stomach
- First part of small intestine

- Appendix
- Second part of small intestine
- Large intestine

- Colon
- Rectum

*Well-differentiated (grade1/grade2) NETs of the lung and GI tract can also be referred to as carcinoid tumors.

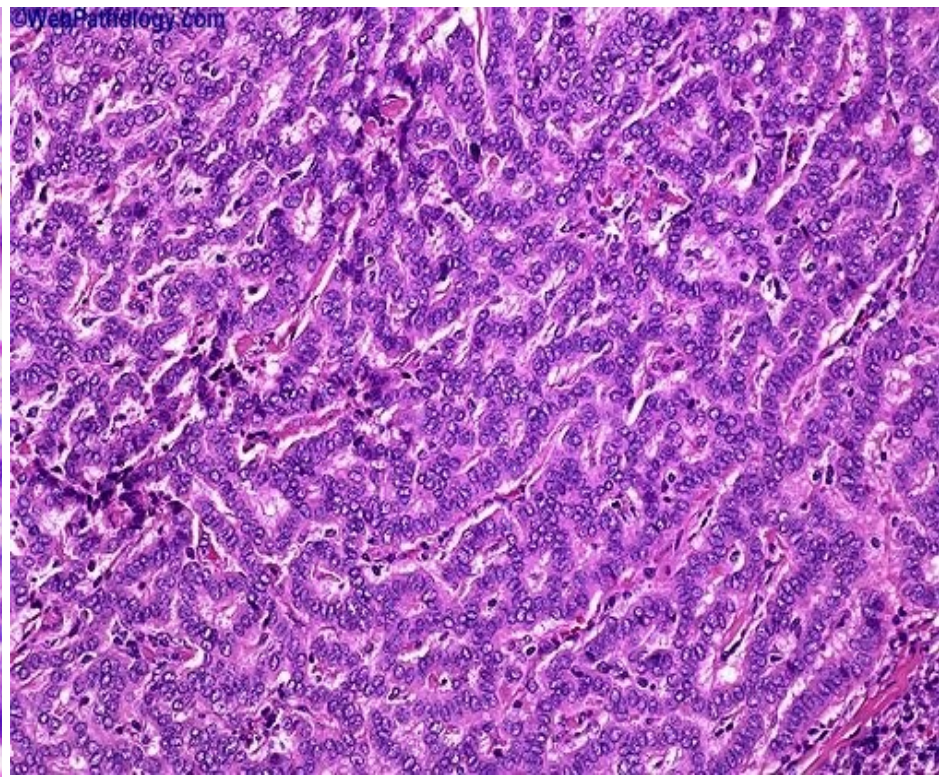
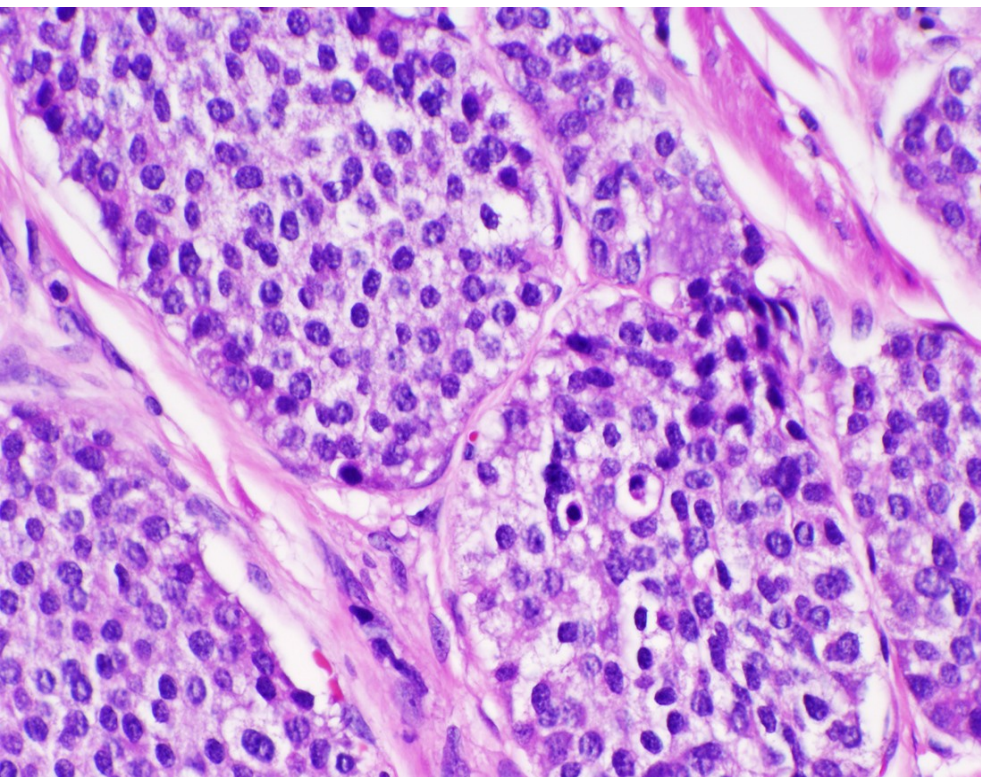
NETy: makroskopický vzhled

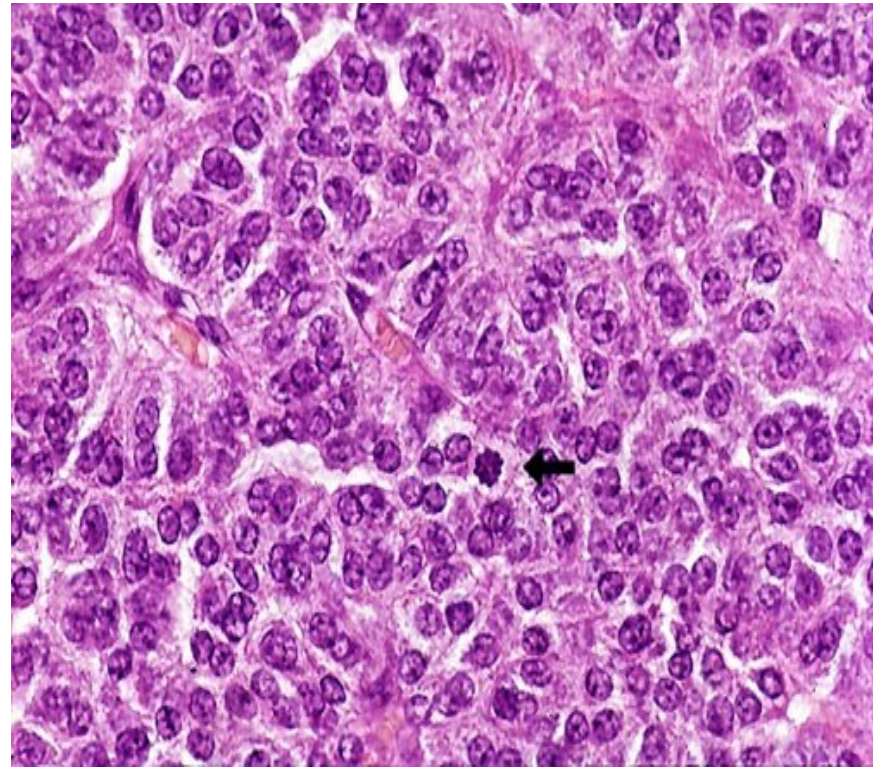
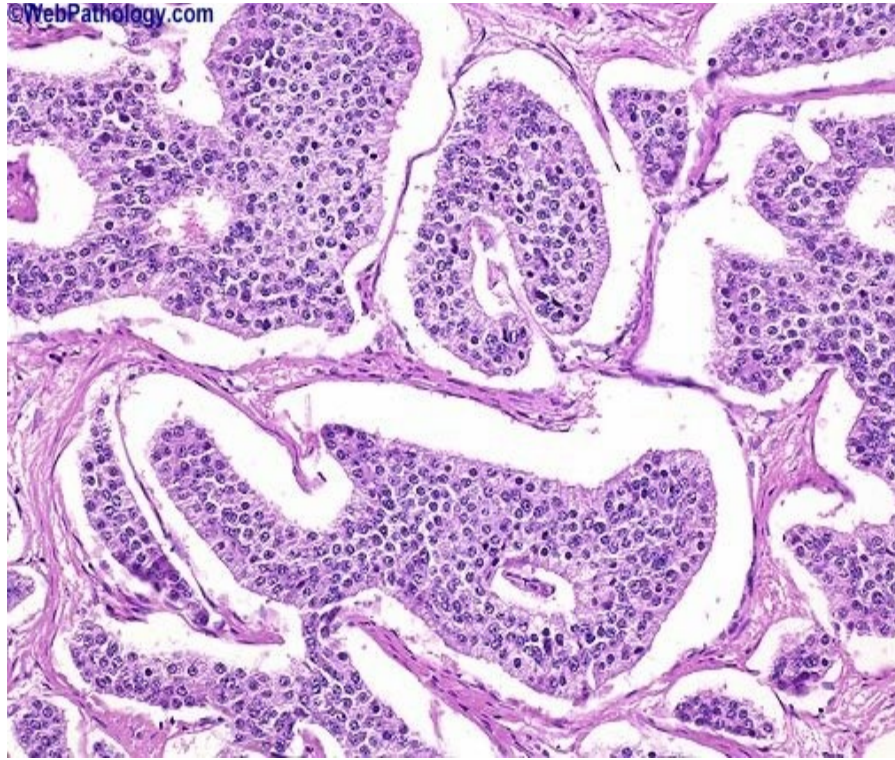
- Většinou dobře ohraničené, solidní masy šedého, homogenního lesklého parenchymu. Větší pNETy mohou být multinodulární, rozdělené vazivovými septy, expandující s úseky invaze.

Mikroskopický vzhled

- „Intervence mikroskopická není k rozhodnutí zda je tumor maligní povahy vůbec nutná.“

dr. Velpeau, profesor klinické chirurgie,
Paříž, 1853.

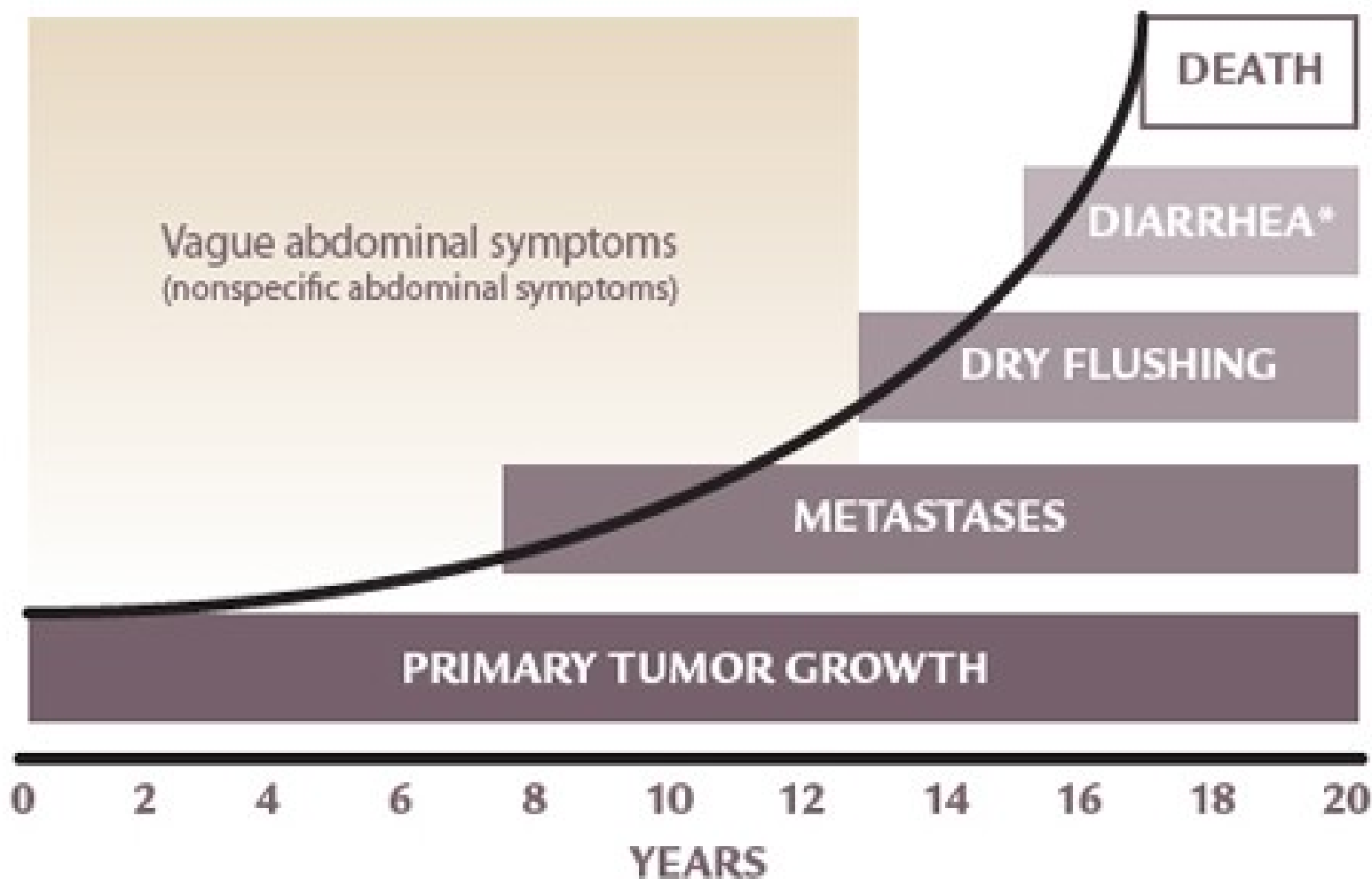




- NETy představují závažnou diagnostickou výzvu, protože i malé NETy a pNETy (<2 cm) mohou být agresivní a metastázující.^{4,5,6}
- 50% pacientů s pNETy má jaterní metastázy v době diagnózy.⁷
- ⁴Alexiev BA, Drachenberg CB, Papadimitriou JC. Endocrine tumors of the gastrointestinal tract and pancreas: grading, tumor size and proliferation index do not predict malignant behavior. *Diagn Pathol.* 2007;2:28.
- ⁵Soga J. Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. *Cancer.* 2005;103:1587-1595.
- ⁶Mullen JT, Wang H, Yao JC et al. Carcinoid tumors of the duodenum. *Surgery.* 2005;138:971-977.
- ⁷Modlin IM, Oberg K, Chung DC et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72

Time to diagnosis³⁻⁵

Diagnosis: Irritable Bowel >>> Correct Diagnosis



*Including nocturnal diarrhea

- Diagnóza NETů (pNETs) vyžaduje multioborovou spolupráci praktika, gastroenterologa, chirurga, radiologa, endokrinologa, patologa a ostatních specialistů.^{4,5}
- ⁴Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM et al. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the jejunum, ileum, appendix, and cecum. *Pancreas*. 2010;39:753-766.
- ⁵Singh S, Law C. Multidisciplinary reference centers: the care of neuroendocrine tumors. *J Oncol Pract*. 2010;6:e11-e16

Klasifikace

- WHO klasifikace 2010 dělí neuroendokrinní neoplázie do 2 klinicko-pathologických skupin: **dobře a špatně diferencované NETy**:
- **Dobře diferencované NETy** mohou být klasifikovány jako **grade 1** nebo **grade 2** v závislosti na proliferaci a histologickém obrazu. Dobře diferencované NETy grade 1 a grade 2 byly tradičně označovány jako karcinoidy, bez ohledu na topiku. WHO 2010 užívá termín „karcinoid“ pouze pro grade 1 NETy.

- **Špatně diferencované grade 3 neuroendokrinní karcinomy (velkobuněné nebo malobuněčné).**
- ***Všechny NETy mají maligní potenciál!***

Klasifikace

Current Grading System for Neuroendocrine Tumors^{1,2,11}

Grade	GI tract and pancreas (WHO 2010)	Lung and thymus (WHO 2004)	Lung and thymus (Moran et al, 2009)
Low (G1)	<2 mitoses/10 HPF, AND ≤2% Ki-67 index	<2 mitoses/10 HPF, AND no necrosis	≤3 mitoses/10 HPF, AND no necrosis
Intermediate (G2)	2–20 mitoses/10 HPF, OR 3% –20% Ki-67 index	2–10 mitoses/10 HPF, OR foci of necrosis	4–10 mitoses/10 HPF, OR foci of necrosis
High (G3)	>20 mitoses/10 HPF, OR >20% Ki-67 index	>10 mitoses/10 HPF	>10 mitoses/10 HPF

Diagnostika

- Mandatorní:
- *Patologické (histopatologické) vyšetření:*
dobře či **špatně diferencovaný** tumor
- *Exprese neuroendokrinních markerů*
(**synaptofyzin**: může být - u duodenálních a rektálních NETů, **chromogranin**: může být + u adrenokortikálních tumorů a pseudopapilárního tumor pankreatu)
- *Proliferační aktivita (G1 – G3)*

Smíšený adenoneuroendokrinní karcinom (MANEC)

- Fenotyp jak adenokarcinomu, tak neuroendokrinního karcinomu
- Každá komponenta tvoří minimálně 30% buněk tumoru
- Každá komponenta by měla mít separátní grading

GISTy

- **GastroIntestinální Stromální Tumory**
- Původ v interstitiálních stromálních Cajalových buňkách
- 10-20/10 milionů lidí – nejčastější mezenchymální tumory GIT (+ mezenterium, omentum)

Makroskopický vzhled GISTů

- 50-70% žaludek, dále tenké střevo, kolorektální oblast, jícn
- Začínají jako submukózní léze
- Rostou většinou endofyticky paralelně s osou lumen.
- Méně často rostou endofyticky

Jícen 1%

Žaludek 60%

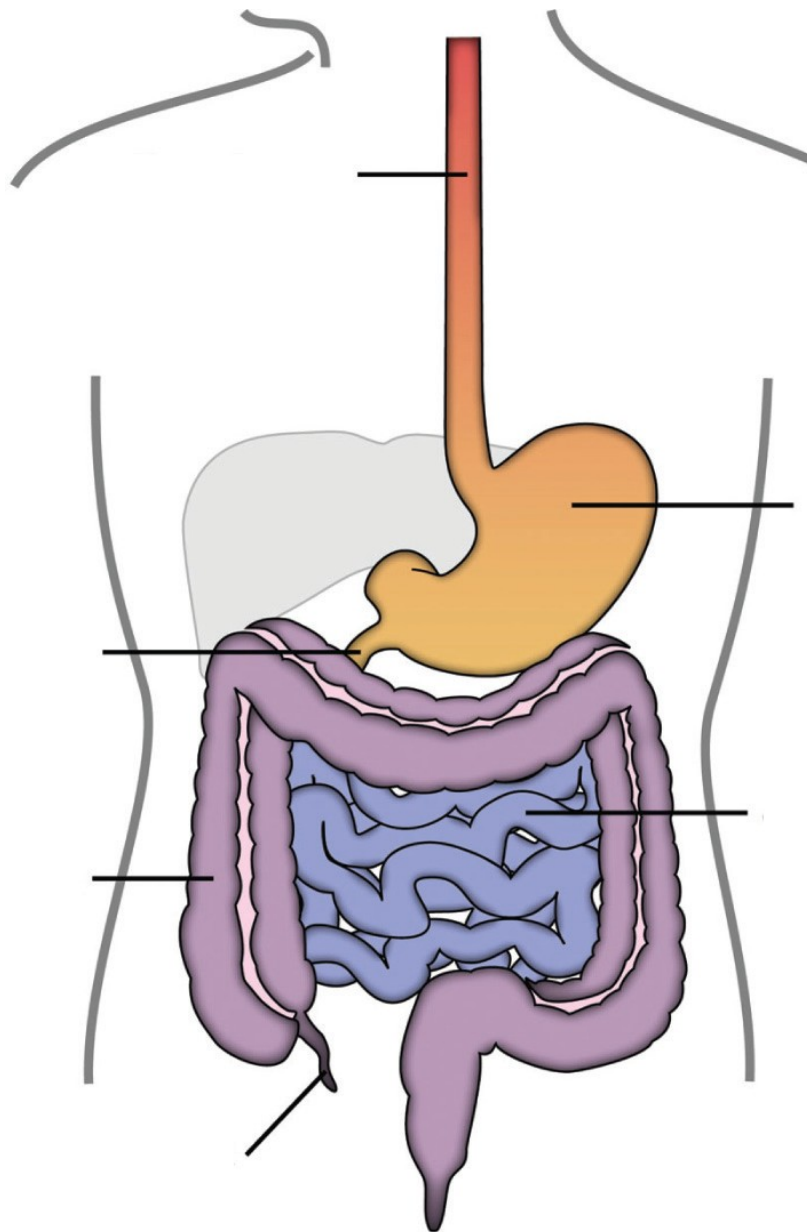
Duodenum 5%

Jejunum, ileum 30%

Kolorektální oblast 1%

Appendix 1%

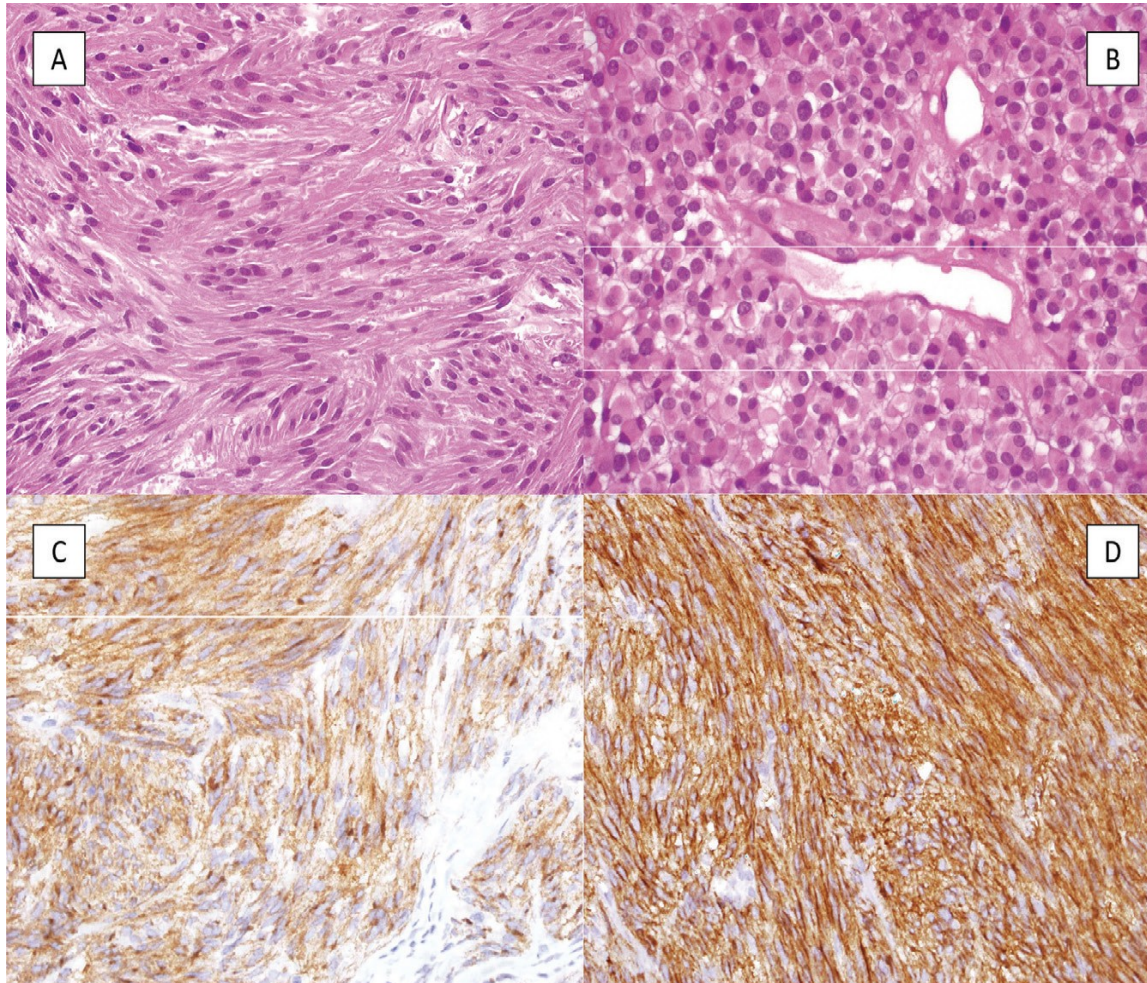
Mesenterium, omentum:
zbytek



Mikroskopický vzhled GISTů

- Z vřetenitých buněk (2/3)
- Epitheloidní (1/3)
- Smíšený

- Imunohistochemická pozitivita na c-kit (CD 117) a na DOG-1 (**D**escribed **O**n **G**IST)



A: vřetenitý GIST. B: kulatobuněčný GIST. C: c-kit (CD 117). D: DOG-1

Risk of Aggressive Behavior in GISTs (from Fletcher et al, 2002, *Human Pathology* 33(5):459-65, used with permission of Elsevier)

	Size (largest dimension)	Mitotic Count
very low risk	<2 cm	<5 / 50 HPF
low risk	2-5 cm	< 5 / 50 HPF
intermediate risk	<5 cm	6-10 / 50 HPF
	5-10 cm	< 5 / 50 HPF
high risk	>5 cm	> 5 / 50 HPF
	>10 cm	any mitotic rate

Dnes se dále bere v potaz **primární lokalizace a přítomnost/absence ruptury (prognostické mapy)**

- ***Všetchny GISTy mají maligní potenciál!***

Lymfomy GIT

- **MALTom**: žaludek (H. p. +), tenké střevo
- Difúzní velkobuněčný B lymfom (**DLBCL**): žaludek, střevo
- Dále skupina střevních lymfomů, nejdůležitější:
Enteropathy-associated T-cell lymphoma (**EATL**), asociovaný s *celiakii*

Odpořád: průsmyk dello
Stelvio, Itálie, 2 760 m

Cesta vpřed může být strmá
a klikatá...

